Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
Direktor: Professor Dr. K e e s e r

Die Wirkung von Arsen- und Antimonverbindungen auf den isolierten Kaninchendünndarm

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

vorgelegt von

EGON THONEMANN
Zahnarzt

Hamburg 1938

1. Berichterstatter: Dozent Dr. med. habil. Oelkers

2. Berichterstatter: Professor Dr. Keeser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

THEORETISCHER TEIL.

Arsen ist ein weit verbreitetes Element, das in Gesteinen, Meerwasser und in Quellen vorkommt. Es soll in geringen Mengen Bestandteil menschlichen und tierischen Gewebes sein und hierbei vielleicht eine wichtige physiologische Rolle spielen. Nach Gautier sollen indessen die gefundenen Arsenspuren nur ein zufälliger Bestandteil der untersuchten Gewebe sein.

Arsen zeigt in allen Verbindungen starke pharmakologische Wirkungen. Für therapeutische Zwecke können wegen der starken Giftigkeit des Arsens nur kleine Dosen (täglich einige Milligramm) gegeben werden, die bei malignen Formen der Malaria, bei Lichen ruber, bei Psoriasis und chronischen Ekzemen, bei Neuralgien und bei einer Reihe von Dyskrasien und den davon abhängigen kachektischen Zuständen Anwendung finden.

In der vorliegenden Arbeit wurde dreiwertiges Arsen in Form des Arsentrioxyds oder arseniger Säure (As_2O_3) und fünfwertiges Arsen als Arsensäure (H_3AsO_4) zu Versuchen verwandt. Ferner kam die organische Verbindung des fünfwertigen Arsens, Arsacetin, in einigen Fällen zur Verwendung.

Antimon steht in der fünften Gruppe des periodischen Systems zwischen Arsen und Wismut. Der Metallcharakter des Antimons ist stärker als der des Arsens. Es steht im übrigen dem Arsen sehr nahe und wird in der Natur oft mit ihm zusammen gefunden. Salzartige Verbindungen des dreiwertigen Antimons sind unbeständig und daher unbekannt. Die Säurenatur der Oxyde tritt noch mehr zurück als beim Arsen. Für das pharmakologische Experiment werden daher Komplexverbindungen und davon hauptsächlich das Kaliumsalz der Antimonylweinsäure ($C_2H_4O_6KSbO + H_2O$) (Tartarus stibiatus bzw. Brechweinstein) verwandt.

Antimonpräparate fanden schon im 16. Jahrhundert auf Empfehlung von Paracelsus weitgehende Anwendung bei allen akuten Fieberkrankheiten und vielen chronischen Erkrankungen. Innerlich wird Brechweinstein in kleinen Dosen als Expektorans bei Bronchitiden gegeben. In den Tropen werden Antimonpräparate intravenös gegen früher wenig beeinflußbare Erkrankungen, wie die Bilharziakrankheit und die von Filariaarten hervorgerufenen, verwandt (Poulsen).

In unserer Arbeit wurden folgende Verbindungen des dreiwertigen Antimons zu Versuchen verwandt:

Natriumantimonyltartrat ($C_4H_4O_7SbNa + H_2O$),
Kaliumantimonyltartrat ($C_4H_4O_7SbK + \frac{1}{2}H_2O$) und
Fouadin (= Neoantimosan, Natrium-Antimon-bisbrenzkatechindisulfonsaures Natrium).

Von fünfwertigen Antimonverbindungen gelangten zur Untersuchung:

Kalium stibicum ($K_2H_2Sb_2O_7$),
Natrium stibicum ($Na_2H_2Sb_2O_7$) und
Neostibosan (p-aminophenylstibinsaures Diäthylamin).

Im folgenden soll nun das Ergebnis von Untersuchungen der oben angeführten Arsen- und Antimonverbindungen in ihrer Einwirkung auf den isolierten Kaninchendünndarm dargestellt werden.

In der Literatur sind über derartige Versuche nicht allzuviel Angaben zu finden.

Joachimoglu stellte am isolierten Kaninchendarm fest, daß schon niedrige Konzentrationen des Arsens die Darmbewegungen abschwächen, während bei 30 mg des Arsens (in Form von Arsentrioxyd) auf 100 ccm Nährflüssigkeit in kurzer Zeit vollkommener Stillstand der Pendelbewegungen eintritt. Auch Archangelski hat am Kaninchenherzen stark lähmende Wirkungen des Arseniks festgestellt.

Bei der Arsensäure treten die Vergiftungserscheinungen wesentlich langsamer auf als bei der arsenigen Säure. Besonders augenscheinlich sind diese Unterschiede am Froschherzen zu beobachten. Joachimoglu hält nach seinen Versuchen am Froschherzen die arsenige Säure für 300mal giftiger als die Arsensäure. Am isolierten Kaninchendarm soll der Unterschied nicht ganz so groß sein.

Eine von Ringer, Stainsbury und von Loew aufgestellte Hypothese erklärt die geringere Giftwirkung und das verzögerte Eintreten der Wirkung damit, daß die Einwirkung erst dann auftreten kann, wenn die Arsensäure zur arsenigen Säure reduziert wird. Nach Untersuchungen von Binz soll besonders der Dünndarm und die Leber die Fähigkeit besitzen, reduzierend zu wirken. Die Reduktion wird nach Heffter durch leicht abspaltbaren Wasserstoff von Sulfhydrylverbindungen verursacht.

Die Wirkung von Brechweinstein auf den isolierten Kaninchendünndarm ist bisher nur von Sohma und Hammouda untersucht worden. Sohma fand eine Tonussteigerung des Dünndarms, zum Teil mit Förderung der Peristaltik, und auch Hammouda konnte eine starke Steigerung des Tonus und eine Zunahme der Pendelbewegungen feststellen.

Über die Wirkung von Neostibosan und Arsacetin auf den isolierten Kaninchendünndarm liegen bisher keine Angaben vor. Ebenso ist über die Einwirkung von Natrium- und Kalium stibicum nach Durchsicht der Literatur bisher nichts veröffentlicht worden.

Die bisher vorliegenden Untersuchungen über die Einwirkung drei- und fünfwertiger Verbindungen des Arsens und Antimons sind also, wie erwähnt, nicht sehr zahlreich. Diese Untersuchungen wurden

ferner ohne Berücksichtigung des Umstandes ausgeführt, daß die geprüften Arsen- und Antimonverbindungen zum Teil infolge der sauren oder auch alkalischen Reaktion den p_H der Nährlösung verändern und allein dadurch Änderungen der Darmtätigkeit bewirken können. Schließlich erschien es denkbar, daß bei Verwendung von Kaliumverbindungen der Metalloide, wie z. B. des Brechweinsteins, die beobachtete Veränderung der Darmtätigkeit allein auf die Zufuhr von Kaliumionen zur Nährlösung beruhen könnten. Aus diesem Grunde entschlossen wir uns, die Einwirkung der Verbindungen des Arsens und Antimons auf den isolierten Darm unter Berücksichtigung der verschiedenen Fehlerquellen einer eingehenden Prüfung zu unterziehen.

In unseren Versuchen wurde als Nährlösung für den Darm die Tyrodelösung (2) gewählt. Diese enthält: 9,00 g Natriumchlorid, 0,42 g Kaliumchlorid, 0,25 g Kalziumchlorid, 0,005 g Magnesiumchlorid, 0,5 g Natriumbicarbonat, 0,005 g Natriumphosphat, 1,00 g Glukose in 1000 ccm Lösung.

Diese Lösung eignet sich besonders gut zu Untersuchungen am isolierten Darm (Wulff). In ihr ist nicht nur die Peristaltik am größten, sondern auch Tonus und Rhythmus sind von gleichbleibender Regelmäßigkeit.

Nach Mansfeld, Rona und Neukirch soll den Karbonationen die Bedeutung des die Automatie unterhaltenden Reizes bei der Herz- und Darmmuskulatur zukommen. Es hat sich aber bei den Versuchen von Jensen gezeigt, daß bei Fehlen des Karbonations die Tätigkeit der Darmmuskulatur nicht aufzuhören braucht. Nach seiner Ansicht soll die Automatie in diesem Falle durch die Anwesenheit der Kalziumionen bedingt sein. Diese wirken den Kaliumionen entgegengesetzt und rufen eine Zunahme der Erregbarkeit und eine Steigerung der Kontraktilität und eine Erhöhung des Tonus hervor.

NaCl ist notwendig zur Erzeugung des osmotischen Druckes. Nach Loeb soll es aber auch eine spezifische Wirkung auf das lebende Zellprotoplasma ausüben. Ein Zustandekommen der rhythmischen Muskelkontraktionen setzt die gleichzeitige Anwesenheit von Natrium- und Kalziumionen in einem bestimmten Verhältnis voraus.

Magnesiumionen wirken in geringer Konzentration wie Kalziumionen, also erregend. Glukose dient zur Ernährung und als Energiequelle für das Organ. Die in der Tyrodelösung (2) enthaltenen Phosphat- und Karbonatsalze dienen im wesentlichen als Puffersubstanzen, die eine konstante Wasserstoffionenkonzentration gewährleisten sollen. Da Glukose und Bicarbonatlösungen nicht gut haltbar sind, mußten sie täglich frisch hergestellt und der Tyrodelösung zugesetzt werden.

EXPERIMENTELLER TEIL.

Für die Darmschreibung wurde ein von Magnus beschriebener Apparat benutzt. Dieser wurde in einzelnen Punkten ergänzt und verändert.

Ein Kaninchendünndarmstück von ungefähr zwei bis drei Zentimeter Länge wurde in einem Becherglas, das mit 300 ccm der angegebenen Nährlösung gefüllt war, vertikal (nicht horizontal wie bei Magnus) aufgehängt. Der obere Teil des Darmstückes war durch einen Faden am Schreibhebel, der durch ein Gewicht von ein bis zwei Gramm beschwert wurde, direkt befestigt. Die Längenveränderungen des Darmstückes schrieb der Schreibhebel auf ein mit berußtem Papier bespanntes Kysmographion auf. Das untere Darmende wurde an einem U-förmigen Glasrohr befestigt. Dieses diente gleichzeitig dazu, in die Nährlösung einen schwachen Sauerstoffstrom zu leiten. Das Versuchsglas hing mit drei weiteren Bechergläsern, die zu anderen Versuchen und zur Aufbewahrung des restlichen Darmstückes dienten, bis beinahe an seinen oberen Rand in ein Wasserbad, das durch eine elektrische Heizung auf einer gleichmäßigen Temperatur von 39 bis 40 Grad Celsius gehalten wurde.

Für die Versuche wurden nur Kaninchendünndärme verwandt. Nachdem die Tiere getötet und entblutet worden waren, wurde die Bauchhöhle eröffnet und einige größere Darmschlingen abgebunden und herausgenommen. Diese wurden in ein bereitstehendes Vorratsglas mit körperwarmer, gepufferter (Bicarbonat und Phosphat) Nährlösung gebracht. Das Glas mit den Därmen wurde dann sofort in das Wasserbad eingehängt (um eine Abkühlung der Nährlösung zu verhindern) und mit einem gleichmäßigen, nicht zu kräftigem Sauerstoffstrom durchperlt.

Anschließend wurde ein zwei bis drei Zentimeter langes Darmstück dem Vorratsglas entnommen und in den vorher beschriebenen Apparat eingespannt. Es muß darauf geachtet werden, daß das Einspannen möglichst schnell, aber doch sorgfältig und sehr schonend geschieht. Denn der Darm ist gegen Abkühlung und gegen Zerren und Quetschen sehr empfindlich. Bei Beachtung dieser Punkte arbeitete der Darm stets sehr gut und regelmäßig. Ein längeres „Einschreiben" war nicht erforderlich.

Erfahrungen zeigten, daß der Darm länger funktionstüchtig bleibt und kräftiger arbeitet, wenn er an beiden Enden abgebunden wird. Der Darminhalt darf dabei nicht ausgedrückt werden. Auch beim Abschneiden kleinerer Enden für einen Versuch wurde jeweils das im Vorratsglas verbleibende Darmende abgebunden. Wahrscheinlich wirken Bestandteile des Darminhaltes erregend auf den Darm.

Der Sauerstoffstrom soll die Nährlösung ganz gleichmäßig durchperlen, da sich sonst bei erhöhtem Druck durch den wirksamen Auftrieb eine Tonusveränderung bemerkbar macht.

Befund.

Nachdem der Darm in dieser Nährlösung einige Zeit geschrieben hatte, wurden dieser zunächst 6 ccm einer 0,5prozentigen As_2O_3-Lösung hinzugefügt. Die As_2O_3-Lösung wurde so hergestellt, daß 0,5 g Arsenik zunächst mit 25 bis 30 ccm n NaOH übergossen, erhitzt und so

gelöst wurden. Nach der Neutralisation mit n HCl wurde mit Aqua dest. auf 100 ccm aufgefüllt.

Diese 30 mg Arsentrioxyd pro 300 ccm Nährflüssigkeit entsprechen einer Konzentration von 1 : 10 000. Nach kurzer Zeit wurden nochmals 30 mg zugegeben.

Es zeigte sich hier, daß nach Zugabe von 30 mg Arsentrioxyd zunächst eine leichte Verlangsamung der Peristaltik und eine deutliche Vergrößerung der einzelnen Kontraktionen eintrat. Nach wenigen Minuten trat dann ein Tonusabfall ein, wobei die peristaltischen Bewegungen zunächst noch erheblich vergrößert waren. Die Zahl der Kontraktionen wurde dann allmählich kleiner, und auch die Hubhöhe wurde geringer. Bei Zugabe von weiteren 30 mg der zu untersuchenden Arsentrioxydlösung zur Tyrodelösung, das ist bei einer Konzentration von 1 : 5000, traten rasch weiterer Tonusabfall und starke Verlangsamung der Pendelbewegungen auf, die schließlich erloschen.

In einem zweiten Versuch setzten wir sofort 60 mg (Konzentration 1 : 5000) der As_2O_3-Lösung zu. Hier blieb die anfängliche Zunahme der Peristaltik aus. Es kam sofort zu einer gleichmäßigen Abnahme der Amplituden und Kontraktionen. Diese Wirkung verstärkte sich noch nach Hinzufügen von weiteren 30 mg (Konzentration 1 : 333,3) und führte ebenfalls zum Darmtod.

In den folgenden Versuchen bemühten wir uns, einen Einblick in den feineren Mechanismus der durch das Arsen hervorgerufenen Veränderung von Peristaltik und Tonus zu erhalten. Hierzu wurde untersucht, ob einige bekannte darmwirksame Stoffe die Wirkung der arsenigen Säure auf den isolierten Kaninchendarm zu kompensieren vermögen. Hierfür wurden Pilocarpinum hydrochloricum und Bariumchlorid benutzt. Pilocarpin wirkt durch Erregung der parasympathischen Nervenendigungen tonussteigernd und fördernd auf die Peristaltik, während Bariumchlorid an der Darmmuskulatur angreift und zur tonischen Kontraktion der Muskulatur führt.

Zunächst versuchten wir, die lähmende Wirkung des Arseniks durch Pilocarpin zu kompensieren.

Bei Versuchen am normalen Kaninchendarm zeigte sich, daß bereits das Hinzufügen von 0,03 mg in Form einer 10 mg% Pilocarpinlösung (das ist eine Konzentration von 1 : 10 Millionen) zu einem deutlichen Tonusanstieg mit leichter Vergrößerung der Peristaltik führte. Eine starke Schädigung des Darmes trat bei einer Konzentration von 1 : 1,5 Millionen ein. Die Verdünnung von 1 : 10 bis 1 : 5 Millionen ergab die beste Wirkung des Pilocarpins.

Es wurde nun beobachtet, ob Pilocarpinum hydrochloricum in diesen Konzentrationen die durch die Arsenikschädigung hervorgerufene Tonusabnahme und Peristaltikverlangsamung verbessern kann.

Wir ließen hierzu den Darm zunächst eine Zeitlang schreiben und setzten dann 90 mg As_2O_3 zu der Tyrodelösung zu. Es trat zuerst eine Abnahme der Kontraktionen und der Peristaltik ein. Durch Hinzufügen von 0,03 mg Pilocarpin konnte die Schädigung nicht kompensiert werden. Auch eine Erhöhung der Pilocarpindosen bis zu einer Gesamt-

menge von 0,18 mg in 300 ccm der Nährlösung führte zu keinem besseren Ergebnis.

In zwei weiteren Versuchen sollte geprüft werden, ob sich durch Pilocarpin wieder normale Verhältnisse herstellen lassen, wenn es sofort nach Beginn der Arsenschädigung hinzugefügt wird. Hierbei war das Ergebnis etwas günstiger. Es wurden 120 mg As_2O_3 zugesetzt und sogleich nach dem ersten Zeigen des Tonusabfalles und der Peristaltikverlangsamung 0,2 mg Pilocarpin zugegeben. In beiden Fällen kam es zu einem starken Tonusanstieg daraufhin; aber nur in einem Versuch wurde die Größe der Amplituden wieder normal. Die Zahl der Kontraktionen blieb wesentlich vermindert.

Wurden umgekehrt zunächst 0,1 mg Pilocarpin und nach dem Tonusanstieg des Darmes As_2O_3 der Nährlösung zugesetzt, so blieb der Tonus zunächst erhöht und erst nach Zugabe von insgesamt 360 mg As_2O_3 trat ein Tonusabfall ein. Die Peristaltikverkleinerung, die gleichzeitig mit dem Tonusanstieg nach der Pilocarpinzugabe aufgetreten war, gab sich nach dem Arsenikzusatz nicht oder doch nur ganz vorübergehend.

Es wurde nun weiter untersucht, ob das am Muskel direkt angreifende Gift Bariumchlorid die Arsenschädigung auszugleichen vermag.

Bei Einwirkung von 40 mg $BaCl_2$, das ist eine Verdünnung von 1 : 7500, auf den isolierten Kaninchendarm zeigte sich eine anfängliche Vergrößerung der Peristaltik, dann ein plötzlicher Tonusanstieg mit schnellem Darmtod.

Wir begannen bei diesen Versuchen stets mit einer Arsenikzugabe von 120 mg und ließen danach verschiedene Konzentrationen von $BaCl_2$ auf den Darm einwirken. Beim Hinzufügen von 10 mg (Konzentration 1 : 30 000) konnten wir den nach der Arsenikzugabe eingetretenen Tonusabfall und die Verschlechterung der Peristaltik weitgehend kompensieren. Die Zahl der Kontraktionen blieb aber wesentlich geringer als vor der Arsenikzugabe. Durch weiteres Zugeben von Bariumchlorid bis zu einer Konzentration von 1 : 10 000 war keine Änderung festzustellen.

Noch größere Konzentrationen von 1 : 5000 bis 1 : 375 und mehr führten zur Verringerung der Peristaltik und zum Aufhören der Darmtätigkeit. Dies ist wohl auf die Giftwirkung des Bariumchlorids zurückzuführen.

Bariumchlorid steht also in den von uns gebrauchten Konzentrationen in keinem vollständigen antagonistischen Verhältnis zum Arsen. Es konnte nur die Tonussenkung, nicht aber die wesentlich verminderte Zahl der Darmkontraktionen ausgeglichen werden.

Die Befunde sprechen dafür, daß der Tonusabfall und die Abnahme der peristaltischen Bewegungen am isolierten Kaninchendarm, die durch die Schädigung mit arseniger Säure hervorgerufen werden, sowohl durch eine Beeinflussung des Nervensystems als auch durch eine Einwirkung auf die Darmmuskulatur hervorgerufen wird.

Weiterhin wurde die Einwirkung der Arsensäure, d. h. als eine

Verbindung des fünfwertigen Arsens, auf den isolierten Kaninchendarm untersucht.

Wir ließen wieder den Darm eine Zeitlang schreiben und fügten 20 mg (in Form einer 1prozentigen Lösung) Arsensäure hinzu. Das entspricht einer Konzentration der Arsensäure in der Nährflüssigkeit von 1 : 15 000. Es ergab sich eine Vergrößerung der peristaltischen Ausschläge, ohne daß eine Veränderung des Tonus und der Zahl der Kontraktionen eintrat. Darauf setzten wir weitere Mengen Arsensäure hinzu und erreichten die stärksten Darmkontraktionen bei einer Konzentration von 1 : 3750. Weitere Konzentrationserhöhungen in diesem Versuch änderten nichts an dem Ergebnis.

In einem weiteren Versuch, bei dem wir sogleich 100 mg (Konzentration 1 : 3000) zusetzten, kam es zu einer sofortigen Zunahme der peristaltischen Ausschläge. Bei einer Konzentration von 1 : 1500 wurde neben vergrößerter Peristaltik auch ein leichter Tonusabfall beobachtet. Doch hierzu ist folgendes zu bemerken: Setzt man 300 mg einer 1prozentigen Lösung der Nährlösung zu, so entspricht das einer Flüssigkeitsmenge von 30 ccm, d. h. man verdünnt die Nährlösung um 10%. Hierbei ändert sich natürlich das Verhältnis der in der Tyrodelösung gelösten Salze und es kommt zu einer gewissen Veränderung des Ionengleichgewichtes. Hiermit kann der leichte Tonusabfall im letzten Versuch erklärt werden.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß Arsen in der Form der Arsensäure auf den isolierten Darm anders wirkt als in Form der arsenigen Säure. Trotz einer Konzentration von 300 mg auf 300 ccm Nährlösung kam es zu keiner Schädigung des Darmes. Die peristaltischen Ausschläge nahmen vielmehr zu. Der Befund entspricht in gewisser Weise der Hypothese von Ringer, Stainsbury und von Loew, wonach der isolierte Darm nicht mehr die Fähigkeit besitzt, Arsensäure zur arsenigen Säure zu reduzieren. Die erhöhten peristaltischen Ausschläge sind übrigens nicht auf eine Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration zurückzuführen, da wir unsere Arsensäurelösung durch Zugabe von verdünnter Natronlauge schwach alkalisch machten.

Wir untersuchten dann die fünfwertige Arsenverbindung Arsacetin. 1 ccm Arsacetin in einer 5prozentigen Lösung und einer Konzentration von 1 : 6000 bewirken am isolierten Kaninchendarm, daß die Peristaltik ungleichmäßig wurde. Wir setzten 25 mg Arsacetin zur Nährlösung hinzu, d. h., die Arsacetinkonzentration betrug 1 : 4000. Jetzt wurde die Darmbewegung gehemmt bis zum Aufhören der peristaltischen Bewegungen.

Arsacetin wirkt also nach unseren Versuchsergebnissen hemmend auf die Darmtätigkeit.

Wir beschäftigten uns ferner mit der Einwirkung der Antimonverbindungen auf den isolierten Kaninchendünndarm.

Zuerst untersuchten wir die Wirkung von Natriumantimonyltartrat. Die an sich saure Lösung ($p_H = 4{,}5$) wurde zunächst mit einem m-Phosphatpuffer vermischt, der ein p_H von 7,22 hatte. Die fertige Lösung von $Na_2Sb_2O_7$ zeigte daraufhin eine neutrale Reaktion. Die

Lösung ist schlecht haltbar und mußte zu jedem Versuch neu hergestellt werden.

In Vorversuchen machten wir die Erfahrung, daß der Zusatz kleinerer Dosen bis 400 mg auf 300 ccm Nährlösung ohne Einfluß auf die Darmtätigkeit sind. Wir gaben daher später sogleich 500 mg in Form einer 5prozentigen $Na_2Sb_2O_7$-Lösung (p_H = 7,0) hinzu, nachdem der Darm kurze Zeit normal gearbeitet hatte. Das entspricht einer Konzentration von Antimonyltartrat in der Nährlösung von 1 : 600.

Es kam daraufhin zu einer geringfügigen Abnahme von Peristaltik und Tonus des Darmes. Bei höherer Konzentration von Natriumantimonyltartrat (bis 1 : 300) wurden die Ausschläge schnell kleiner. Der Tonusabfall vergrößerte sich jedoch nicht.

In einem weiteren Versuch fügten wir sofort 1 g Antimonyltartrat hinzu.

Es zeigte sich ebenfalls nur ein geringer Tonusabfall und nur eine geringe Verkleinerung der Darmkontraktionen. Die Zahl der Kontraktionen nahm jedoch sehr deutlich ab. Auch ein weiterer Zusatz von 0,5 g Natriumantimonyltartrat ergab keine weitere Schädigung des Darmes.

Zur Kompensation dieser die Darmtätigkeit verändernden Wirkung des Natriumantimonyltartrates wurde neben Pilocarpin auch Acetylcholin gebraucht, das die Darmtätigkeit ebenfalls durch Reizung der parasympathischen Nervenendigungen anregt. In Vorversuchen zeigte es sich, daß 0,01 mg Acetylcholin in Form einer 1mgprozentigen Lösung bereits eine Wirkung auf die Peristaltik, die stärker wird, ausübt, ohne daß ein deutlicher Einfluß auf die Zahl der Kontraktionen und des Tonus auftritt. Die Wirkung des Acetylcholins ist nicht so kräftig wie die des Pilocarpins. Das ist wohl darauf zurückzuführen, daß das Acetylcholin sehr labil ist. Durch die leicht alkalische Nährlösung tritt scheinbar sehr leicht eine Verseifung ein.

Wir schädigten den Darm, nachdem er eine Zeitlang geschrieben hatte, durch Zusatz von 500 mg $Na_2Sb_2O_7$ zur Nährlösung. Es kam wieder zur Abnahme der peristaltischen Bewegungen, die aber durch Zusatz von 0,02 mg Acetylcholin vollständig kompensiert wurden.

Auf einen durch 1 g Antimonyltartrat geschädigten Darm hatten 0,02 mg Pilocarpin keinen Einfluß. 0,12 mg Pilocarpin vergrößerten wohl die Hubhöhe, veränderten aber nicht die Zahl der Kontraktionen des Darmes. 0,32 mg Pilocarpin führten zu starkem Tonusanstieg, wobei aber die Kontraktionen des Darmes sehr bald ganz aufhörten.

Die Giftwirkung von Natriumantimonyltartrat auf den isolierten Darm ist mithin wesentlich geringer als die der arsenigen Säure. Erst eine 17mal größere Menge zeigt eine Hemmung, und noch nicht einmal die ca. 40fache Menge führt zum Aufhören der Darmtätigkeit.

Von den darmerregenden Stoffen erwies sich das Acetylcholin als gut geeignet zur Kompensation der Natriumantimonyltartratschädigung.

Im Verlauf unserer Experimente prüften wir, ob Kaliumantimonyltartrat auf den isolierten Darm eine ähnliche Wirkung hervorruft wie

die Natriumverbindung. Wir setzten einem „eingeschriebenen" Darm eine 2prozentige Kaliumantimonyltartratlösung, die durch Pufferzusatz neutralisiert war, in einer Konzentration bis 1 : 1875 zu.

Diese Konzentrationen blieben aber auf den Darm ohne Einfluß. Erst 360 mg (Konzentration 1 : 833) ergaben bei leichtem Tonusabfall wesentlich vergrößerte peristaltische Ausschläge. In einigen Fällen bewirkte Kaliumantimonyltartrat in Dosen von 30 bis 60 mg auf 300 ccm Nährflüssigkeit eine eben erkennbare Tonussteigerung des Darmes. Niemals jedoch war diese Wirkung auch nur annähernd so stark wie dies von Hammouda angegeben wurde.

Da nach Zugabe von Natriumantimonyltartrat niemals eine Tonussteigerung des Darmes eintrat, konnte die durch geeignete Dosen von K_2Sb_2O- hervorgerufene Anregung des Darmes statt durch das Antimon durch die Einwirkung des Kaliums hervorgerufen sein. Um dies zu prüfen, ließen wir verschiedene Mengen einer 1prozentigen KCl-Lösung auf den isolierten Darm einwirken.

Schon eine Dosis von 10 mg (Konzentration 1 : 30 000) zeigte mitunter eine leichte Anregung der peristaltischen Bewegungen, die sich bei Zugabe von größeren Mengen, bis zu 100 mg, meist nicht vergrößern ließen. Noch höhere Konzentrationen führten zu starkem Tonusanstieg und Darmtod.

In einigen Versuchen bewirkten auch kleine Kaliumchloriddosen keine Verbesserung der Darmtätigkeit. Immerhin scheint die Vermutung zuzutreffen, daß der Kaliumanteil in der Kaliumantimonyltartratlösung mitunter eine leichte Tonus- und Peristaltiksteigerung des Darmes bewirken kann.

Von weiteren Antimonverbindungen wurden die von den I. G. Farben hergestellten Präparate Neostibosan und Fouadin in ihren Wirkungen auf den isolierten Kaninchendarm untersucht. Neostibosan wird in Trockenampullen von je 300 mg Inhalt hergestellt. Wir lösten den Inhalt der Ampullen mit 5 ccm Tyrodelösung (1) und setzten diese viermal in Abständen dem „eingeschriebenen" Darm zu.

600 mg waren ohne wesentlichen Einfluß auf die Darmbewegungen. Erst 900 mg, das ist eine Konzentration von 1 : 333 3, bewirkten unregelmäßige und stark verkleinerte peristaltische Ausschläge, die bei 120 mg (Konzentration 1 : 250) von einem Tonusabfall begleitet waren.

Die Versuche mit Fouadin ergaben einander widersprechende Ergebnisse. Wir verwandten eine von den I. G. Farben als Präparat hergestellte 6,3prozentige Lösung. Im ersten Fall bewirkten 330 mg (Konzentration 1 : 789) eine starke Vergrößerung der Ausschläge bei abfallendem Tonus. Durch weiteres Zufügen von 190 mg vergrößerten sich die Amplituden noch.

Im anderen Versuch, wo jeweils 152 mg einer 6,3prozentigen Fouadinlösung einer Nährlösung von 300 ccm zugesetzt wurden, kam es wohl zu einem Tonusabfall, aber nicht zu einer Vergrößerung, sondern zu einer Verkleinerung der Peristaltik. Diese Dosis wurde dreimal wiederholt; dies änderte nichts an dem Ergebnis.

Zum Abschluß unserer Arbeit untersuchten wir zwei anorganische

Verbindungen des fünfwertigen Antimons, nämlich Kalium- und Natriumpyroantimoniat in ihrer Einwirkung auf den isolierten Kaninchendarm. Wir benutzten eine gesättigte Kaliumpyroantimoniatlösung und setzten, nachdem der Darm sich eingeschrieben hatte, zweimal je 5 ccm, das sind je 37,5 mg, hinzu. Diese Menge beeinflußte die Darmtätigkeit nicht. Erst nach Zusatz von insgesamt 20 ccm, das sind 150 mg, kam es zu einer starken Vergrößerung der Peristaltik. Tonus und Zahl der Kontraktionen war nicht beeinflußt.

Auch das Natriumpyroantimoniat zeigt in seiner Wirkung auf den isolierten Kaninchendarm eine starke Vergrößerung der peristaltischen Ausschläge. Auch für diesen Versuch wurde eine gesättigte Lösung benutzt, die etwa 15,8 mg% Natrium stibicum enthielt. Zusätze von 15 ccm dieser Lösung hatten keine Wirkung. Erst nach Zusätzen von insgesamt 25 ccm an trat Tonusabfall und gleichzeitig Vergrößerung der peristaltischen Kontraktionen ein. Doch hierbei ist zu bemerken, daß diese Wirkung erst nach Hinzufügen von 25 ccm der Natriumpyroantimoniatlösung erreicht wurde. Das entspricht fast einer 10prozentigen Verdünnung der Nährlösung. Daher ist das Ergebnis nicht völlig einwandfrei.

Eine höherprozentige Lösung herzustellen war nicht möglich. Aus dem gleichen Grunde sind auch die Ergebnisse mit Kalium stibicum nicht ganz einwandfrei, da beide Salze des fünfwertigen Antimons schwer wasserlöslich sind.

Man hat den Eindruck, als wirkten beide erregend auf den Darm, wobei Natrium stibicum außerdem tonussenkend wirkt und überhaupt in seiner Wirkung wesentlich stärker zu sein scheint als Kaliumpyroantimoniat. Die Wirkung dieser Verbindungen des fünfwertigen Antimons sind also sehr ähnlich wie die der Arsensäure.

Auswaschversuche.

Wir beschäftigten uns dann mit der Frage, ob es sich bei der Wirkung der Arsen- und Antimonverbindungen auf den isolierten Kaninchendünndarm um reversible Reize und Lähmungserscheinungen oder um Zellschädigungen irreversibler Natur handelt. Wir ließen zu diesem Zwecke bestimmte Mengen der oben genannten Verbindungen kurze Zeit hindurch auf den isolierten Darm einwirken. Nach Eintreten einer bestimmten Wirkung wurde die Nährflüssigkeit rasch abgesaugt und sogleich durch neue Tyrodelösung ersetzt. Beim Absaugen stieg die Darmkurve rapide an. Beim Zusetzen neuer Lösung fiel sie dann ebenso wieder ab. Dieser steile Auf- und Abstieg der Kurve wird dadurch hervorgerufen, daß beim Absaugen der Flüssigkeit dem Darm der Auftrieb im Wasser fehlt. Das Gewicht des Darmes ist in der Luft wesentlich größer und er hängt schwerer am Schreibhebel. Die hohe Zacke in den Kurven hat daher nichts mit einer Tonusänderung zu tun.

Die Auswaschversuche zeigten nun folgendes Ergebnis:

1. Die Wirkung von 120 mg As_2O_3 (Konzentration 1 : 2500) erwies sich als nicht mehr auswaschbar.

2. Die Wirkung von 200 mg Arsensäure (Konzentration 1 : 1500) ließ sich dagegen auswaschen. Es stellten sich wieder normale Verhältnisse ein.
3. Bei sämtlichen von uns untersuchten Antimonverbindungen, mit Ausnahme von Fouadin, konnten in den von uns angewandten Konzentrationen nach Einbringen des Darmes in neue Tyrodelösung die ursprünglichen Verhältnisse wiederhergestellt werden.

Beim Fouadin kam es nur anfänglich wieder zur normalen Schlagfolge. Nach kurzer Zeit stellten sich wieder Schädigungserscheinungen ein.

ZUSAMMENFASSUNG.

Arsenik bewirkt bereits in verhältnismäßig kleinen Dosen eine nachhaltige Schädigung des isolierten Kaninchendünndarms. Konzentrationen von 1 : 10 000 bewirkten Abnahme von Höhe und Zahl der Kontraktionen bei gleichzeitigem starken Tonusabfall. Die Konzentration 1 : 5000 führt nach kurzer Zeit zum Aufhören der Darmtätigkeit.

Es gelang nicht, die durch Arsenik bewirkte Schädigung des Darmes durch Auswaschen rückgängig zu machen.

Pilocarpin und Bariumchlorid hatten keine nachhaltige Wirkung auf den durch Arsenik geschädigten Darm.

Die Arsensäure bewirkte in Dosen von 26,6 mg% lediglich eine Vergrößerung der peristaltischen Bewegungen des Darmes.

Arsacetin führte in der Konzentration 1 : 6000 zu einer Hemmung der Darmbewegungen, die langsamer und kleiner wurden und schließlich ganz aufhörten. Die Schädigung ist aber nicht so stark wie beim Arsenik, da sie sich als auswaschbar erwies.

Neostibosan und Natriumantimonyltartrat wirkten erst in höheren Konzentrationen hemmend auf den Darm (ca. 1 : 500). Die Hemmungswirkung erwies sich als auswaschbar.

Acetylcholin vermochte die Schädigung des Darmes durch Natriumantimonyltartrat vollständig zu kompensieren.

Kaliumantimonyltartrat bewirkte bei geeigneten Dosen (10 bis 20 mg%) mitunter eine leichte Steigerung von Tonus und Peristaltik des Darmes. Diese Wirkung hängt wahrscheinlich mit dem Kaliumgehalt des Präparates zusammen.

Natrium- und Kaliumpyroantimoniat bewirkten regelmäßig ein Zunehmen von Tonus und Peristaltik des isolierten Kaninchendünndarms.

Zum Schluß möchte ich Herrn Dozent Dr. H.-A. Oelkers für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

LITERATURANGABE.

1. *Archangelski, M.:* Russkij wratsch II, 406.
2. *Binz, L.:* Arch. f. exp. Path. und Pharmak. 18, 259 (1897).
3. *Gautier, A.*, und *F. Clausmann:* Cpt. rend. hebdone des sc'ances de l'acad des sciences.
4. *Hammouda, M.:* Arch. Schiffs- und Tropenhyg. 35, Beitr. 2, 116 (1931).
5. *Jensen:* Dissertation, Hamburg 1938.
6. *Joachimoglu:* Biochem. Zeitschr. 70, 144, 1915.
7. *Loeb, F.:* In Oppenheimer, Handbuch d. Biochemie 2, Teil 1 (1910).
8. *Poulson, E.:* Lehrbuch d. Pharmak. (1930), 1930, Oslo, 483, 85.
9. *Ringer, Stainsbury* und *v. Loew:* Natürl. System d. Giftwirk., München 1893, 20.
10. *Magnus, R.:* Arch. f. d. g. Physiol. 102, 123 (1904).
11. *Mansfeld:* Arch. f. d. g. Physiol. 188, 247 (1821).
12. *Rona, R.*, und *P. Neukirch:* Arch. f. d. g. Physiol. 148, 273 (1912).
13. *Sohme:* Mitt. und Akad. Kioto, 14, 313 (1935).
14. *Wulff, G.:* Dissertation, Hamburg 1938.

LEBENSLAUF.

Am 10. Januar 1913 wurde ich als Sohn des Verw.-Oberinspektors Ludwig Thonemann in Hamburg geboren. Ich besuchte in Hamburg die Schule und legte am 22. Februar 1934 im Wilhelm-Gymnasium in Hamburg meine Reifeprüfung ab. Im November 1934 begann ich das Studium der Zahnheilkunde in Hamburg, wo ich im Februar 1936 das Physikum und im April 1938 das Staatsexamen bestand. Im Sommer 1934 war ich ein halbes Jahr im Arbeitsdienst. Nach meiner Approbation war ich als Assistenzzahnarzt tätig.

Egon Thonemann.